



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 91102260.6

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: G21G 1/00, A61K 43/00

(22) Anmeldetag: 18.02.91

(30) Priorität: 23.02.90 LU 87684

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
28.08.91 Patentblatt 91/35

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**BE DE DK ES FR GB GR IT LU NL**

(71) Anmelder: **EUROPÄISCHE  
ATOMGEMEINSCHAFT (EURATOM)**  
Bâtiment Jean Monnet Plateau du Kirchberg  
L-2920 Luxembourg(LU)

(72) Erfinder: Van Geel, Jacobus N. C.

**Oetelbachstrasse 22**  
**W-7505 Oberweier(DE)**  
 Erfinder: Fuger, Jean  
**Kiefernweg 5**  
**W-7519 Wössingen(DE)**  
 Erfinder: Koch, Lothar  
**Rieslingweg 8**  
**W-7505 Weingarten(DE)**

(74) Vertreter: Weinmiller, Jürgen  
Lennéstrasse 9 Postfach 24  
W-8133 Feldafing(DE)

(54) Verfahren zur Erzeugung von Aktinium-225 und Wismut-213.

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung von Aktinium-225 und Wismut-213. Erfindungsgemäß wird Radium-226 im thermischen Neutronenfluß eines Kernreaktors bestrahlt, der Thoriumanteil des Bestrahlungsprodukts wird dann chemisch isoliert und daraus wird wieder chemisch das durch Zerfall laufend gebildete Aktinium- und Radiumgemisch abgetrennt, das dann als "Kuh" für die laufend entstehenden gesuchten Radionuklide dient.

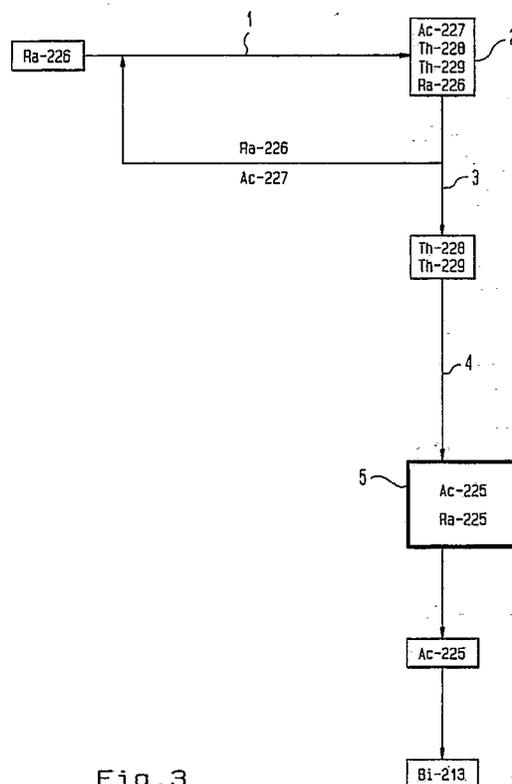


Fig. 3

EP 0 443 479 A1

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Erzeugung von Aktinium-225 und Wismut-213.

Radiotherapeutische Methoden zur lokalen Bekämpfung von Krebserkrankungen (Metastasen) gewinnen mit Fortschritten in der Molekularbiologie immer mehr an Bedeutung. Im Prinzip werden dabei kurzlebige alphastrahlende Nuklide in monoklonale Antikörper eingebaut, die, in den Körper des Patienten gebracht, von den malignen Zellen bevorzugt aufgenommen werden und diese durch intensive Bestrahlung mit sehr kurzer Reichweite zerstören. An das Radionuklid werden dabei besondere Anforderungen gestellt: Es muß sich für die Konjugation an einen geeigneten Antikörper binden lassen, muß eine kurze Halbwertszeit haben (in der Größenordnung von einigen Stunden) und seine Zerfallsprodukte müssen chemisch und radiologisch weitgehend unschädlich sein.

Unter den möglichen Kandidaten für ein derartiges Radionuklid spielen Aktinium-225 und Wismut entweder das Isotop Bi-212 (Halbwertszeit 60,6 Minuten) oder das Isotop Bi-213 (Halbwertszeit 47 Minuten). Die Herstellung von Bi-212 für medizinische Zwecke wurde in der Zeitschrift Ing. J. Nucl. Med. Biol. 9 (1982), Seite 83 beschrieben. Dieses Isotop hat allerdings den Nachteil, daß als Folgeprodukt ein gamma-aktives Thalliumisotop auftritt, das zu einer unerwünschten Strahlenbelastung des Patienten führt.

Dies gilt zwar nicht für Bi-213, jedoch ist dieses Isotop nicht in ausreichenden Mengen verfügbar und kann auch bisher nicht mit vertretbarem Aufwand in diesen Mengen aus U-233 hergestellt werden. Dieses Uranisotop U-233 bildet über mehrere Zerfallsschritte Aktinium-225 und dieses schließlich Bi-213.

Der entscheidende Nachteil dieser Zerfallskette liegt in der geringen Menge Th-229, die beim Zerfall von U-233 entsteht. Da für eine signifikante klinische Versorgung Th-229 in einer Menge zwischen 10 und 100 g benötigt wird, müßte U-233 in der Größenordnung von einer Tonne und mit einer langen Lagerzeit von 20 bis 30 Jahren für die Abtrennung zur Verfügung stehen. Derartige Mengen U-233 gibt es aber auf der ganzen Erde nicht.

Aufgabe der Erfindung ist es also, ein Verfahren anzugeben, das mit vernünftigem Aufwand zu einer für die erwähnten radiotherapeutischen Zwecke ausreichenden Menge von Aktinium-225 und Wismut-213 führt.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß Radium im thermischen Neutronenfluß eines Kernreaktors bestrahlt wird, daß aus dem Bestrahlungsprodukt der Thoriumanteil chemisch isoliert wird und daß daraus wieder chemisch die durch Zerfall von Thorium 229 laufend gebildeten Radionuklide Radium-226 und Aktinium-227 abge-

trennt werden, die dann als Ausgangssubstanz ("Kuh") für die Nuklide Aktinium-225 und Wismut-213 dienen.

Vorzugsweise wird das Radium einem hohen thermischen Neutronenfluß von etwa  $5 \cdot 10^{14}$  /cm<sup>2</sup>sec ausgesetzt.

Die Erfindung wird nun anhand eines Beispiels näher erläutert.

Figur 1 zeigt die zu Wismut-213 führende natürliche Zerfallskette.

Figur 2 zeigt die Bildung von Thorium-229 (in g Th-229) abhängig von der Zeit (in Jahren) bei Bestrahlung von 1 kg Radium-226 in einem thermischen Fluß von  $4,7 \cdot 10^{14}$  Neutronen/cm<sup>2</sup>sec.

Figur 3 zeigt schematisch das ganze erfindungsgemäße Verfahren.

In Figur 1 ist die von Thorium-229 zu Wismut-213 führende Zerfallskette angegeben. Am oberen Ende dieser Zerfallskette ist mit der Ordnungszahl 92 auch das Isotop U-233 angegeben, aus dem durch natürlichen Zerfall das gesuchte Th-229 entsteht, allerdings, wie erwähnt, in unzureichenden Mengen. Der Schlüssel der Herstellung von Ac-225 und Bi-213 in signifikanten Mengen wäre gefunden, wenn das Isotop Th-229 auf andere Weise erzeugt werden könnte als durch Zerfall des U-233.

Wie Figur 3 zeigt, dient als Ausgangsprodukt erfindungsgemäß nicht Uran-233, sondern Radium-226 mit der Ordnungszahl 88. Um beispielsweise 100 g Th-229 zu gewinnen, braucht man etwa 1 kg Radium 226. Dieses Ausgangsprodukt wird einige Jahre lang, z.B. 3 Jahre lang, in einem möglichst intensiven thermischen Neutronenfluß von z.B.  $4,7 \cdot 10^{14}$  Neutronen/cm<sup>2</sup>sec eines Hochflußreaktors bestrahlt. Dies wird durch einen Pfeil 1 in Figur 3 angedeutet. Dabei entsteht unter anderem Radium-227, das durch Beta-Zerfall zunächst in Aktinium-227 umgewandelt wird. Durch erneuten Neutroneneinfang entsteht daraus Aktinium-228, das mit einer Halbwertszeit von 6,13 Stunden in Th-228 zerfällt. Unter weiterem Neutronenbeschuß bildet sich hieraus schließlich das gesuchte Isotop Th-229. Durch Rechnung kann man zeigen, daß bei Bestrahlung der angegebenen Menge Radiums mit dem erwähnten Neutronenfluß über einen Zeitraum von 3 Jahren eine Ausbeute an Th-229 in der erwähnten Größenordnung zu erwarten ist (siehe Figur 2).

Das Endprodukt 2 der Bestrahlung besteht also aus einem Gemisch aus Radium-226 und den erwähnten Folgeprodukten Ac-227, Th-228 und Th-229.

Hieraus wird zunächst die Thoriumfraktion chemisch isoliert (Pfeil 3). In dieser bilden sich gemäß dem Zerfallsschema von Figur 1 durch Zerfall von Th-229 die gewünschten Radionuklide Ac-225 und Bi-213.

Es liegt nahe, aus der Thoriumfraktion das Ac-225 zu isolieren und das hierin wachsende Bi-213

seinerseits aus dem Ac-225 abzutrennen. Um aber eine maximale Ausbeute an Ac-225 und Bi-213 zu erreichen, wird nicht nur das Ac-225, sondern auch dessen Mutter Ra-225 (zusammen mit Ra-224, das aus Zerfall von Th-228 entstanden ist) abgetrennt (Pfeil 4). Eine derartige "Kuh" 5 ist auch ein konstanter Lieferant von Ac-225 und Bi-213. Sowohl das Ac-225 als auch das Radium-Isotopengemisch können problemlos versandt und auch im Klinikbetrieb als "Kuh" behandelt werden.

Aus diesem Nuklidengemisch wird das radiotherapeutisch wichtige Aktinium-225 abgetrennt, das gemäß der Zerfallskette in Figur 1 auch für die Erzeugung des radiotherapeutisch wichtigen Bi-213 benutzt werden kann.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Erzeugung von Aktinium-225 und Wismut-213, dadurch gekennzeichnet, daß Radium-226 im thermischen Neutronenfluß eines Kernreaktors bestrahlt wird, daß aus dem Bestrahlungsprodukt der Thoriumanteil chemisch isoliert wird, daß das darin entstehende Radium abgetrennt wird und daß aus dem Radium das einwachsende Aktinium-225 isoliert wird, welches gegebenenfalls als Ausgangsprodukt für Wismut-213 dient.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Radium einem hohen "thermischen" Neutronenfluß von mindestens  $4 \cdot 10^{14}$  Neutronen/cm<sup>2</sup>sec ausgesetzt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

92	U-233 160 000 a			
91	↓			
90	Th-229 7340 a			
89	↓	Ac-225 10.0 d		
88	Ra-225 14.8 d	↙ β		
87		Fr-221 4.8 min		
86		↓		
85		At-217 0.018 sec		
84		↓		
83		Bi-213 47 min		
82		↓		
81		Tl-209 2.2 min		

Fig. 1

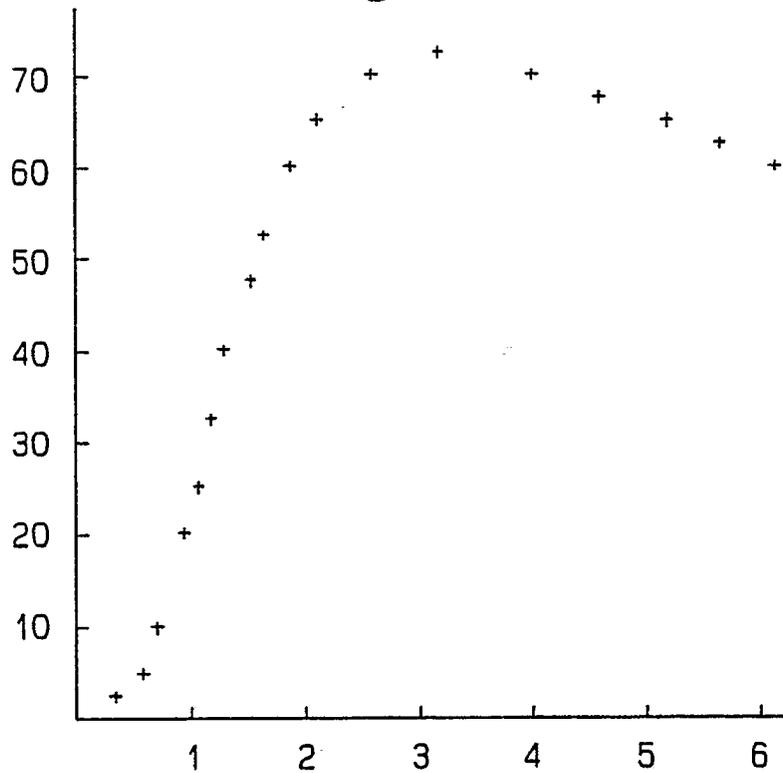


Fig. 2

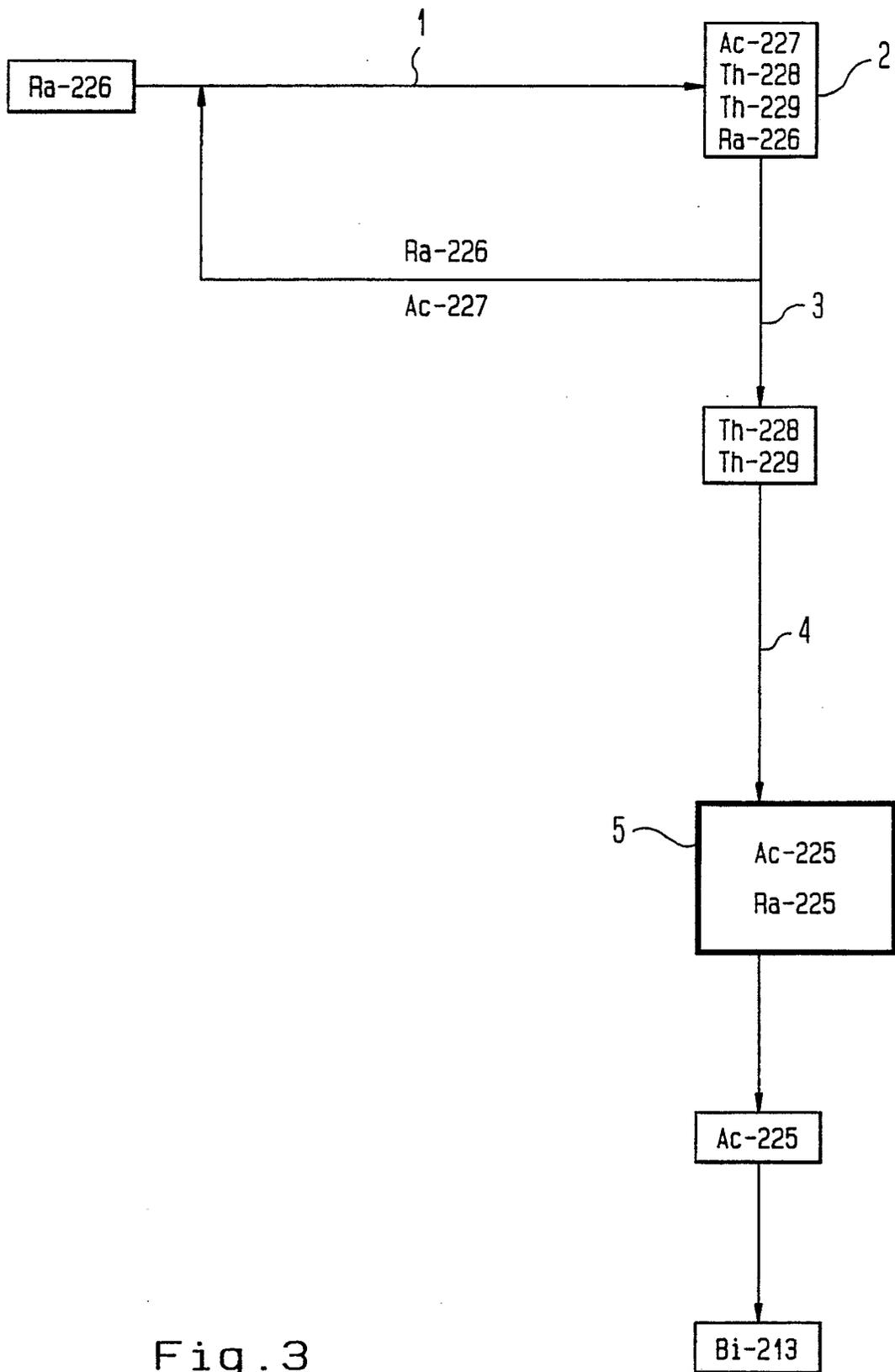


Fig. 3



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	US-A-4 663 129 (ATCHER) * Ansprüche 1,13 * -----	1	G 21 G 1/00 A 61 K 43/00
Y	US-A-2 873 170 (HYDE) * Ansprüche 1,4,10 * -----	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			G 21 G A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 05 April 91	Prüfer NICOLAS H.J.F.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument ..... &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	